

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

PRÜFUNG EINES SCREENING-TESTS FÜR WISMUT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Betha Rief
aus Ellwangen/Ostalb

1980 # 306

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

PRÜFUNG EINES SCREENING-TESTS FÜR WISMUT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Betha Rief
aus Ellwangen/Ostalb

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr.Dr. M. Geldmacher- v. Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 14.07.1980

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</u>	5
II. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	10
1. Prinzip des Verfahrens	10
2. Untersuchungsmaterial	11
3. Verwendete Geräte	11
4. Verwendete Reagenzien und Lösungen	11
5. Vorbereitung der Gefäße und Glasstäbe	13
6. Reinigung der Kupferspirale	14
7. Versuchsplan	14
8. Arbeitsgang	14
9. Arbeitsweise	16
10. Beurteilung	16
a) des schwarzen Wismut-Niederschlags auf der Spirale	16
b) der Orangefärbung nach KJ-Chinin- Reagenz-Zugabe	16
c) der Löslichkeit des Belags	17
d) der Farbe der organischen Phase (MIBK)	17
III. <u>ERGEBNISSE</u>	18
1. Versuche mit wässriger Wismut-Lösung	18
2. Versuche mit Wismut im Urin	21
3. Versuche mit Wismut im Stuhl	23
4. Versuche mit Wismut im Mageninhalt	26

	Seite
5. Versuche zur genaueren Betrachtung des Belags und seiner Löslichkeit bei Verwendung verschiedener Wismut-Konzentrationen	29
6. Untersuchungen zur Spezifität mit Sb^{+++} - und As^{+++} -Ionen	30
7. Versuche zur Klärung der Frage, ob bei Anwesenheit von As^{+++} - und Sb^{+++} -Ionen die Abscheidung von Wismut an der Spirale gestört wird	33
IV. <u>DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG</u>	36
V. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	38

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Wismut (lat. Bismutum), Formelzeichen Bi, ist ein silberweißes bis rötliches, sprödes Metall und in Form seiner Verbindungen in zahlreichen Medikamenten enthalten. Früher wurde es hauptsächlich zur Syphillistherapie verwendet und war in Präparaten wie Lilulanol, Bismogenol, Muthanol, Medobis, um nur einige zu nennen, enthalten. Wismutum-Subgallicum wurde als Dermatol, Wismut-Oxyjodidsalz als Airoform und Airol, basisches Wismut-Salz als Xeroform und Noviform zur Wunddesinfektion verwendet. Aufgrund seiner spezifischen Affinität zu entzündlich verändertem lymphoepitheliale Gewebe wurde es auch bei der Behandlung der Angina tonsillaris, bei Pharyngitis und Gingivitis eingesetzt. Wismut-Subsalicylat und Wismut-Subgallat schienen als Darmantiseptica geeignet. Auch als Chemotherapeutika gegen Amöben und Spirochäten fanden wismuthaltige Präparate wie Milibis und Spiromack Verwendung. Anusol, ein wismuthaltiges Suppositorium, und Bismolan erleichterten die Beschwerden bei Hämorrhoiden (IPPEN 1968).

In den letzten Jahren werden wismuthaltige Präparate jedoch hauptsächlich als Antazida und vor allem bei der Therapie von Darmerkrankungen eingesetzt. Das unter dem Namen Karaya Bismuth auf dem Markt befindliche wismuthaltige Muzilaginosum, dessen Schleimstoff

man in Indien und Afrika aus Bäumen gewinnt, wird zur Behandlung von Colon irritable und Colitis ulcerosa bei uns empfohlen. Es soll einen Schutzfilm auf der Schleimhaut bilden, wobei Wismut nicht resorbiert wird (HARTL 1977).

Vergiftungen mit löslichen wismuthaltigen Salzen, teils sogar mit tödlichem Ausgang, sind in den 40er und 50er Jahren einige Male beschrieben worden (BEATTIE 1953, BOYETTE 1946). Die klinischen Symptome äußerten sich in Stomatitis, Myalgien und Gelenkschmerzen, Nierenschädigungen, Knochenveränderungen, Thrombopenien, Enterocolitis, morbilliformen Erythemen und bei Verwendung von Wismut-Subnitrat in Methämoglobinbildung und daher zyanotischen Erscheinungen.

Seit den frühen 70er Jahren werden aus Australien und Frankreich in zunehmendem Maße Vergiftungsfälle vor allem bei Patienten berichtet, die wegen chronischer Verstopfung oder nach Darmresektionen wismuthaltige Präparate über Monate oder sogar Jahre oral einnahmen (THOMAS 1977, GOULLÉ 1976, QUÉREUX 1976). Dabei sollen nach QUÉREUX (1976) 10 g Bi/die über 2 - 3 Monate genügen, um derartige Vergiftungserscheinungen hervorzurufen.

Die Patienten litten alle unter einer besonderen, bisher bei Wismutvergiftungen noch nicht beobachteten

Encephalopathie, die sich von der Encephalopathie durch Quecksilber, Lithium, Mangan, Aluminium - um nur einige aufzuzählen - durch ihren stereotypen klinischen Charakter und ihre totale Reversibilität bei Absetzen der Therapie unterscheidet (MICHAUD 1976). Die Prodromi äußern sich in Verwirrtheitszuständen, Schwäche, Verlangsamung der geistigen Funktion und Gangunsicherheit, während die klinischen Hauptsymptome sich in unregelmäßigen Myoklonien, besonders der oberen Extremitäten, Sprechstörungen cerebellärer Art in Form von skandierter Sprache und Ataxie zeigten. Für einige Patienten, die trotzdem weiterhin Wismutsalze einnahmen, endete der Verlauf tödlich. Hingegen bildeten sich die Symptome nach Absetzen der Präparate innerhalb einiger Tage spontan zurück.

In Frankreich handelte es sich bei den verwendeten Präparaten in erster Linie um Wismut-Subnitrat, während in Australien hauptsächlich Wismut-Subgallat Verwendung fand. Dennoch waren die klinischen Symptome der Vergiftungen in beiden Ländern dieselben. Beachtenswert war ferner, daß das neurologische Syndrom von der Dosis und der Dauer der Behandlung unabhängig schien. Dies spricht auch dafür, daß die Aufnahme des Wismuts aus dem Magen-Darm-Trakt ins Blut konstant ist und ferner von der Anwesenheit von HCl abhängig ist, da Wismut-Subnitrat und Wismut-Subgallat nur in

stark sauerem Milieu löslich sind (CONSO 1975). Der Wismutspiegel im Blut bei Patienten, die Vergiftungserscheinungen zeigten, lag in Frankreich mit rund $150 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Blut (QUÉREUX 1976) deutlich höher als in Australien mit rund $14,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Blut (THOMAS 1977). Dies mag das Resultat der größeren Löslichkeit von Wismut-Subnitrat im Magen-Darm-Trakt sein. Umgekehrt ist Wismut-Subgallat lipophiler als Wismut-Subnitrat und reichert sich daher rascher und stärker im ZNS an.

Die Ausscheidung der oral aufgenommenen unlöslichen Wismutsalze erfolgt überwiegend im Faeces in Form des Oxyds und einer Schwefelverbindung von Wismut, zum geringen Teil auch im Urin (MOESCHLIN 1964). Auffallend ist ein schwarz verfärbter Stuhl, der differentialdiagnostisch vom Teerstuhl abzugrenzen ist.

Für die Wismutbestimmung gibt es die verschiedensten Methoden, so, um nur einige zu nennen, die quantitative Bestimmung mit Thioharnstoff (LANGE 1970), mit Dithizon (LANGE 1970), als komplexes Wismut-KJ (RASMUSSEN, JACKEROTT, SHOU 1927), als kolloides Chinonin-KJ (FERGUSON, SCOTT 1927) und andere mehr. Dennoch ist bis heute die flammenlose Atomabsorption das Mittel der Wahl für die Bestimmung von Wismut im klinischen Bereich (THOMAS 1977). Dieses Verfahren ist aber relativ teuer und zeitaufwendig. Es kann nur in größeren

Laboratorien durchgeführt werden.

Diagnosestellung und Therapie bei Vergiftungen sind daher sehr erschwert. Da auch bei uns in Zukunft mit einem steigenden Angebot an oral aufzunehmenden wismuthaltigen Präparaten auf dem Markt zu rechnen ist und daher auch vermehrt Vergiftungsfälle vorkommen können, liegt es nahe, nach einer einfacheren Methode zum Nachweis von Wismut im Stuhl, Urin und Mageninhalt zu suchen. Das Verfahren sollte schnell und dennoch verlässlich und vor allem in gewöhnlichen Krankenhauslaboratorien durchführbar sein.

Metalle wie Arsen, Quecksilber, Silber, Wismut und Antimon können in toxischen Mengen im Reinsch-Test durch ihre Abscheidung auf einer Kupferspirale nachgewiesen werden (STEWART 1961).

Ziel meiner Arbeit war es, ein entsprechendes Verfahren, das auf diesem einfachen Test beruht, zu prüfen und zu beurteilen, ob es für eine Schnelldiagnose bei Wismut-Vergiftungen geeignet ist.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Prinzip des Verfahrens

Das Prinzip des Verfahrens ist von STEWART und STOLMAN (1961) übernommen worden, wo es als Reinsch-Test beschrieben wird. Es beruht darauf, daß sich Wismut wie auch die Metalle Arsen, Antimon, Silber und Quecksilber beim Kochen in stark saurerer Lösung an einer Kupferspirale abscheiden. Dieser Belag kann abgelöst und das Metall durch spezielle Verfahren identifiziert werden.

In den folgenden Versuchen wird die zu untersuchende Probe in stark saurem, HCl-haltigem Milieu (pH 1,5 - 2) gekocht und der auf der Kupferspirale abgeschiedene Wismutbelag mit 15 % HNO_3 abgelöst. Nach Zugabe eines Chinin-KJ-Reagenz soll sich ein orangefarbener Komplex, der aus dem Tetrajodobismutat des Chinins besteht, bilden. Bereits bei Anwesenheit von $10\text{ }\mu\text{g}$ Wismut ist eine leichte Trübung und schwache orange Farbe zu erwarten (STEWART 1961). Diese Methode ist für Wismut spezifisch unter der Bedingung, daß durch Zugabe von Na-Sulfit eine Reaktion des sich gleichfalls ablösenden Kupfers mit den Jodidionen verhindert wird. Der Wismutkomplex kann mit Methylisobutylketon extrahiert werden, wobei je nach Wismutgehalt des Extrakts eine schwach orangegelbe bis

blutrote Farbe entsteht (KÖSTER 1969). Die Nachweisgrenze dieser Reaktion soll ebenso bei $10 \mu\text{g Bi/ml}$ liegen (KÖSTER 1969).

2. Untersuchungsmaterial

- a) wässrige Wismutlösung
- b) Urin: frischer Sammelurin von 5 Personen
- c) Stuhl: frischer Stuhl von 5 Personen (normale Konsistenz)
- d) Mageninhalt: dickflüssiger Sammelmageninhalt aus 3 verschiedenen Leichenmägen

3. Verwendete Geräte

- a) Erlenmeyerkolben, 100 ml ohne Schliff
- b) Glasstäbe (25 cm lang, 0,7 cm $\emptyset$)
- c) Meßpipetten
- d) Pipettierhilfe
- e) Kupferspirale (Kupferdraht mit 0,5 mm $\emptyset$ wird 8-9 mal um den Glasstab von 0,7 cm $\emptyset$ gewickelt)

4. Verwendete Reagenzien und Lösungen

- a) Reagenzien
 - HCL 37 % zur Analyse
 - Na-Sulfit
 - Chininsulfat
 - Kaliumjodid
 - Weinsäure
 - Methylisobutylketon
 - $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$
 - As_2O_3
 - SbCl_3
 - HNO_3 65 %
 - NaOH-Plättchen
 - Salpetersäure 0,5 %

b) Lösungen

- HCl 10 % (730 ml dest. H₂O ad 1000 ml mit 37 % HCl)
- HNO₃ 15 % (15 ml HNO₃ 65 % zu 50 ml dest. H₂O geben)
- Na-Sulfitlösung 10 % in dest. H₂O

- Chinin-KJ-Reagenz: In 50 ml 0,5 %iger HNO₃ werden erst 0,5 g Chininsulfat und anschließend 1 g KJ gelöst. In brauner Flasche aufbewahren. Haltbarkeit: 3 Tage im Kühlschrank. Danach Ausfällung von Jodidkristallen.

- Weinsäurelösung: (pH 8 - 9) Zu 500 ml dest. H₂O werden unter Rühren mit dem Glasstab soviel NaOH-Plätzchen zugegeben, bis Sättigung erreicht ist. 250 ml dieser Lösung werden mit ebensoviel dest. H₂O verdünnt und unter Rühren soviel Weinsäure zugegeben bis pH 8 erreicht ist. Mit dest. H₂O wird ad 1000 ml aufgefüllt.

- Bi-Stammlösung: (50 mg Bi⁺⁺⁺/100 ml) 0,116 g Bi-(NO₃)₃ · 5 H₂O werden zu 88,5 ml dest. H₂O gegeben und mit 37 % HCl ad 100 ml aufgefüllt.

- Bi-Arbeitslösung: (5 mg Bi⁺⁺⁺/100 ml) 1 ml der Bi-Stammlösung wird mit verdünnter HCl (88,5 ml dest. H₂O und 11,5 ml 37 % HCl) ad 10 ml aufgefüllt.

- As-Stammlösung: (50 mg As⁺⁺⁺/100 ml) Zu 66 mg As₂O₃ werden ca. 50 ml dest. H₂O und 5 g NaOH gegeben. Nach vollständiger Lösung von As₂O₃ wird mit dest. H₂O ad 100 ml aufgefüllt.

- As-Arbeitslösung: (5 mg As^{+++} /100 ml) 1 ml der As-Stammlösung wird mit verdünnter NaOH (5 g NaOH in 100 ml dest. H_2O gelöst) ad 10 ml aufgefüllt.
- Sb-Stammlösung: (50 mg Sb^{+++} /100 ml) In 20 ml 37 % HCl und 80 ml dest. H_2O werden 94,2 mg SbCl_3 eingewogen. Es wird bei geschlossenem Erlenmeyerkolben solange auf 40°C erhitzt, bis SbCl_3 sich vollständig gelöst hat.
- Sb-Arbeitslösung: (5 mg Sb^{+++} /100 ml) 1 ml der Sb-Stammlösung wird mit verdünnter HCl (4 Teile dest. H_2O und 1 Teil 37 % HCl) ad 10 ml aufgefüllt.

5. Vorbereitung der Gefäße und Glasstäbe

Da Wismut bei normaler Reinigung nicht vollständig entfernt wird, muß, um eine Verfälschung der Ergebnisse auszuschließen, eine Spezialreinigung durchgeführt werden. Dabei hat sich wegen ihrer komplexierenden Wirkung Weinsäure bewährt.

Die normal gereinigten Erlenmeyerkölbchen werden bis zum Rand mit der Weinsäurelösung gefüllt und die Glasstäbe in Weinsäurelösung gelegt. Nach 15 min wird die Weinsäure abgegossen (kann öfters verwendet werden). Anschließend wird mit frischer Weinsäurelösung und dest. H_2O nachgespült.

6. Reinigung der Kupferspirale

Die Kupferspirale wird in 1 : 1 verdünnte 37 % HCl getaucht und anschließend mit dest. H_2O nachgespült.

7. Versuchsplan

Der Versuchsplan sah folgendes vor: Untersuchungen zum Nachweis von

- a) Bi im H_2O
- b) Bi im Urin
- c) Bi im Stuhl
- d) Bi im Mageninhalt

8. Arbeitsgang

- a) Entsprechende Anteile der Bi-Stammlösung werden in die Erlenmeyerkolben pipettiert.
- b) Dazu gibt man bei den Versuchen mit H_2O und Urin je 20 ml von diesem Untersuchungsmaterial.
Bei der Stuhluntersuchung wird ein Stuhlbrei aus 20 ml dest. H_2O und 10 g Sammelstuhl dazugegeben.
Bei der Untersuchung des Mageninhalts wird ebenfalls ein Brei aus 10 g Sammelmageninhalt und 20 ml dest. H_2O dazugegeben.
- c) Je 3 ml 37 % HCl werden dazupipettiert. Bei den Versuchen mit Stuhl und Mageninhalt werden zusätzlich 1,5 ml 37 % HCl dazugegeben, weil die eineinhalbfache Untersuchungsmenge eingesetzt wurde.

- d) Die gereinigte Kupferspirale wird dazugegeben.
- e) Die Lösung wird 1 h lang z.B. mit Hilfe eines Bunsenbrenners unter dem Abzug auf 90 bis 100° C erhitzt. Der Flüssigkeitsverlust wird ab und zu mit 10 % HCl ausgeglichen.
- f) Mit Hilfe eines Glasstabes wird die Spirale herausgenommen und mit dest. H₂O abgespült, so daß auch Stuhl- und Mageninhaltreste entfernt sind. Anhaftende H₂O-Tropfen werden abgeblasen, die Farbe des Belags beurteilt und die Spirale in ein Reagenzglas gegeben.
- g) Weitere Differenzierung des Niederschlags:
10 Tropfen HNO₃ 15 % und 3 Tropfen Na-Sulfit werden zugegeben, so daß die Spirale vollständig in der Lösung liegt. Schütteln und 5 min stehen lassen.
- h) Beurteilung der Löslichkeit des Belags. Entfernung der Spirale mit Glasstab und Zugabe von ca. 6 Tropfen Chinin-KJ-Reagenz.
- i) Beurteilung der Verfärbung bzw. des Niederschlags.
- j) Unmittelbar Zugabe von ca. 1/2 ml bzw. je nach Menge des Niederschlags mehr Methylisobutylketon. Kräftig schütteln, so daß sich der Niederschlag vollständig löst. Beurteilung der Farbe der organischen Phase.

9. Arbeitsweise

Es wurden jeweils gleichzeitig drei Proben mit derselben Konzentration an Wismut und ein Leerwert untersucht. Um zu einem aussagekräftigen Ergebnis zu kommen, wurde jede Versuchsreihe 3 mal durchgeführt bzw. 6 mal bei der Erfassungsgrenze wiederholt.

10. Beurteilung

a) des schwarzen Wismutniederschlags auf der Spirale

Die Beurteilung erfolgte in folgender Weise:

- Kein Belag sichtbar	-
- Belag ganz schwach oder nicht eindeutig sichtbar	(+)
- Belag deutlich sichtbar	+
- Kräftiger, gleichmäßiger Belag	++
- Starker, gleichmäßiger Belag	+++
- Sehr starker gleichmäßiger Belag	++++
- Unregelmäßig starker Belag mit fleckweiser Aussparung	(schwer zu beurteilen)

b) der Orangefärbung nach KJ-Chinin-Reagenz-Zugabe

Die Beurteilung erfolgte in folgender Weise:

- Keine orange Farbe	-
- Fade, klare orange Farbe, vom Leerwert noch deutlich unterscheidbar = Erfassungsgrenze	+
- Kräftige, trübe orange Farbe	++
- Noch kräftigere, trübe orange Farbe	++(+)
- Feinflockiger, tieforanger Niederschlag	+++
- Dickflockiger, tieforange-(roter) Niederschlag	++++

c) der Löslichkeit des Belags

Die Beurteilung erfolgte in folgender Weise:

- Keine Ablösung	-
- Ablösung geringfügig	+
- Ablösung schwach	+ +
- Fast vollständige Ablösung	+ + +
- Vollständige Ablösung	+ + + +
- Ablösung unlöslicher schwarzer Spänchen	(schwer zu beurteilen)

d) der Farbe der organischen Phase (MIBK)

Die Beurteilung erfolgte in folgender Weise:

- Gelbgrün	-
- Orange mit angedeutetem Rotstich	+
- Kräftiges Rotorange	+ +
- Noch kräftigeres Rotorange	+ + (+)
- Weinrote Farbe	+ + +
- Blutrote Farbe	+ + + +

III. ERGEBNISSE

1. Versuche mit wässriger Wismut-Lösung:

Die Versuchsergebnisse bei Verwendung der verschiedenen Bi-Mengen sind folgende:

a) 1 μ g Bi:

Leerwert	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml
----------	--------	--------	--------

Bi-Lösung 0,5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	-	-	-
Löslichkeit des Belags	-	-	-	-
Orange Farbe	-	-	-	-
Farbe der organ. Phase	-	-	-	-

b) 2,5 μ g Bi:

Leerwert	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
----------	--------	--------	--------

Bi-Lösung 0,5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	-	-	-
Löslichkeit des Belags	-	-	-	-
Orange Farbe	-	-	-	-
Farbe der organ. Phase	-	-	-	-

c) 5 μ g Bi:

Leerwert	1 ml	1 ml	1 ml
----------	------	------	------

Bi-Lösung 0,5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	-	-	-
Löslichkeit des Belags	-	-	-	-
Orange Farbe	-	-	-	-
Farbe der organ. Phase	-	-	-	-

d) 12,5 μ g Bi:

Leerwert	0,25 ml	0,25 ml	0,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Lösung 5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	(+)	(+)	(+)
Löslichkeit des Belags	-	++++	++++	++++
Orange Farbe	-	+	+	+
Farbe der organ. Phase	-	+	+	+

Dieser Wert von 12,5 μ g Bi ist die Erfassungsgrenze
von Bi in H₂O

e) 37,5 μ g Bi:

Leerwert	0,75 ml	0,75 ml	0,75 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Lösung 5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	+	+	+
Löslichkeit des Belags	-	+++	+++	+++
Orange Farbe	-	++	++	++
Farbe der organ. Phase	-	++	++	++

f) 62,5 μ g Bi:

Leerwert	1,25 ml	1,25 ml	1,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Lösung 5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	++	++	++
Löslichkeit des Belags	-	++	++	++
Orange Farbe	-	++(+)	++(+)	++(+)
Farbe der organ. Phase	-	++(+)	++(+)	++(+)

g) 125 µg Bi:

Leerwert	0,25 ml	0,25 ml	0,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	+++	+++	+++
Löslichkeit des Belags	-	++	++	++
Orange Farbe	-	+++	+++	+++
Farbe der organ. Phase	-	+++	+++	+++

h) 0,625 mg Bi:

Leerwert	1,25 ml	1,25 ml	1,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	++++	++++	++++
Löslichkeit des Belags	-	+	+	+
Orange Farbe	-	++++	++++	++++
Farbe der organ. Phase	-	++++	++++	++++

i) 1,25 mg Bi:

Leerwert	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
----------	--------	--------	--------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	starker Belag mit fleckweiser Aussparung		
Löslichkeit des Belags	-	Ablösung unlöslicher schwarzer Späne		
Orange Farbe	-	++++	++++	++++
Farbe der organ. Phase	-	++++	++++	++++

2. Versuche mit Wismut im Urin:

Die Versuchsergebnisse bei Verwendung der verschiedenen Bi-Mengen sind folgende:

a) 37,5 µg Bi:

Leerwert	0,75 ml	0,75 ml	0,75 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Lösung 5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	(+)	(+)	(+)
Löslichkeit des Belags	-	++++	++++	++++
Orange Farbe	-	+	+	+
Farbe der organ. Phase	-	+	+	+

Dieser Wert von 37,5 µg Bi ist die Erfassungsgrenze von Bi im Urin

b) 62,5 µg Bi:

Leerwert	1,25 ml	1,25 ml	1,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Lösung 5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	++	++	++
Löslichkeit des Belags	-	+++	+++	+++
Orange Farbe	-	++	++	++
Farbe der organ. Phase	-	++	++	++

c) 125 µg Bi:

Leerwert	0,25 ml	0,25 ml	0,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	+++	+++	+++
Löslichkeit des Belags	-	++	++	++
Orange Farbe	-	+++	+++	+++
Farbe der organ. Phase	-	+++	+++	+++

d) 0,375 mg Bi:

Leerwert	0,75 ml	0,75 ml	0,75 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	+++	+++	+++
Löslichkeit des Belags	-	+	+	+
Orange Farbe	-	+++	+++	+++
Farbe der organ. Phase	-	++	++	++

e) 0,625 mg Bi:

Leerwert	1,25 ml	1,25 ml	1,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	++++	++++	++++
Löslichkeit des Belags	-	+	+	+
Orange Farbe	-	++++	++++	++++
Farbe der organ. Phase	-	++++	++++	++++

f) 1,25 mg Bi:

Leerwert	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
----------	--------	--------	--------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	++++	++++	++++
Löslichkeit des Belags	-	+	+	+
Orange Farbe	-	++++	++++	++++
Farbe der organ. Phase	-	++++	++++	++++

3. Versuche mit Wismut im Stuhl:

Die Versuchsergebnisse bei Verwendung der verschiedenen Bi-Mengen sind folgende:

a) 12,5 μ g Bi:

Leerwert	0,25 ml	0,25 ml	0,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Lösung 5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	-	-	-
Löslichkeit des Belags	-	-	-	-
Orange Farbe	-	zu schwach, als daß sie eindeutig vom Leerwert unterscheidbar ist		
Farbe der organ. Phase	-	schwache, leicht orangefarbene Farbe, vom Leerwert noch unterscheidbar		

b) 25 μ g Bi:

Leerwert	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
----------	--------	--------	--------

Bi-Lösung 5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	(+)	(+)	(+)
Löslichkeit des Belags	-	++++	++++	++++
Orange Farbe	-	+	+	+
Farbe der organ. Phase	-	+	+	+

Dieser Wert von 25 μ g Bi ist die Erfassungsgrenze von Bi im Stuhl

c) 37,5 µg Bi:

Leerwert	0,75 ml	0,75 ml	0,75 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Lösung 5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	+(+)	++	++
Löslichkeit des Belags	-	+++	+++	+++
Orange Farbe	-	+(+)	+(+)	+(+)
Farbe der organ. Phase	-	++	++	++

d) 50 µg Bi:

Leerwert	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml
----------	--------	--------	--------

Bi-Lösung 5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	++	++	++
Löslichkeit des Belags	-	+++	+++	+++
Orange Farbe	-	++	++	++
Farbe der organ. Phase	-	++	++	++

e) 62,5 µg Bi:

Leerwert	1,25 ml	1,25 ml	1,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Lösung 5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	++	++	++
Löslichkeit des Belags	-	+++	+++	+++
Orange Farbe	-	++(+)	++(+)	++(+)
Farbe der organ. Phase	-	++(+)	++(+)	++(+)

f) 125 µg Bi:

Leerwert	0,25 ml	0,25 ml	0,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	+++	+++	+++
Löslichkeit des Belags	-	++	++	++
Orange Farbe	-	+++	+++	+++
Farbe der organ. Phase	-	+++	+++	+++

g) 0,625 mg Bi:

Leerwert	1,25 ml	1,25 ml	1,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	++++	++++	++++
Löslichkeit des Belags	-	+	+	+
Orange Farbe	-	++++	++++	++++
Farbe der organ. Phase	-	++++	++++	++++

h) 1,25 mg Bi:

Leerwert	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
----------	--------	--------	--------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	++++	++++	++++
Löslichkeit des Belags	-	+	+	+
Orange Farbe	-	++++	++++	++++
Farbe der organ. Phase	-	++++	++++	++++

4. Versuche mit Wismut im Mageninhalt:

Die Versuchsergebnisse bei Verwendung der verschiedenen Bi-Mengen sind folgende:

a) 12,5 μ g Bi:	Leerwert	0,25 ml	0,25 ml	0,25 ml
	Bi-Lösung 5 mg/100 ml			

Niederschlag auf Spirale	-	-	-	-
Löslichkeit des Belags	-	-	-	-
Orange Farbe	-	-	-	-
Farbe der organ. Phase	-	Spur orange sichtbar		

b) 25 μ g Bi:	Leerwert	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
	Bi-Lösung 5 mg/100 ml			

Niederschlag auf Spirale	-	-	-	-
Löslichkeit des Belags	-	-	-	-
Orange Farbe	-	zu schwach, als daß sie eindeutig vom Leerwert unterscheidbar ist		
Farbe der organ. Phase	-	schwaches orange-gelb, das vom Leerwert noch unterscheidbar ist		

c) 37,5 μ g Bi:	Leerwert	0,75 ml	0,75 ml	0,75 ml
	Bi-Lösung 5 mg/100 ml			

Niederschlag auf Spirale	-	(+)	(+)	(+)
Löslichkeit des Belags	-	++++	++++	++++
Orange Farbe	-	+	+	+
Farbe der organ. Phase	-	+	+	+

Dieser Wert von 37,5 μ g ist die Erfassungsgrenze von Bi im Mageninhalt

d) 50 μ g Bi:

Leerwert	1 ml	1 ml	1 ml
----------	------	------	------

Bi-Lösung 5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	(+)	(+)	(+)
Löslichkeit des Belags	-	++++	++++	++++
Orange Farbe	-	+	+	+
Farbe der organ. Phase	-	+	+	+

e) 62,5 μ g Bi:

Leerwert	1,25 ml	1,25 ml	1,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Lösung 5 mg/100 ml

Niederschlag auf Spirale	-	+(+)	+(+)	+(+)
Löslichkeit des Belags	-	+++	+++	+++
Orange Farbe	-	+(+)	+(+)	+(+)
Farbe der organ. Phase	-	+(+)	+(+)	+(+)

f) 125 μ g Bi:

Leerwert	0,25 ml	0,25 ml	0,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	++	++	++
Löslichkeit des Belags	-	++	++	++
Orange Farbe	-	++	++	++
Farbe der organ. Phase	-	++	++	++

g) 0,625 mg Bi:

Leerwert	1,25 ml	1,25 ml	1,25 ml
----------	---------	---------	---------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	+++	+++	+++
Löslichkeit des Belags	-	+	+	+
Orange Farbe	-	+++	+++	+++
Farbe der organ. Phase	-	+++	+++	+++

h) 1,25 mg Bi:

Leerwert	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
----------	--------	--------	--------

Bi-Stammlösung

Niederschlag auf Spirale	-	++++	++++	++++
Löslichkeit des Belags	-	+	+	+
Ablösung schwarzer Spänchen				
Orange Farbe	-	++++	++++	++++
Farbe der organ. Phase	-	++++	++++	++++

5. Versuche zur genaueren Betrachtung des Belags und seiner Löslichkeit bei Verwendung verschiedener Bi-Mengen

In den folgenden Versuchen sollte nochmals genauer betrachtet werden, wie sich bei Verwendung unterschiedlicher Konzentrationen an Wismut die Stärke des Belags auf der Spirale, seine Löslichkeit, die Orangefärbung nach KJ-Chinin-Zugabe und die Orangefärbung der organischen Phase ändern.

Die Versuche wurden mit Urin durchgeführt. Verwendet wurde die 2-fache, 5-fache und 10-fache Grenzkonzentration an Wismut. Um zu einer genaueren Aussage zu kommen, wurden insgesamt 9 Versuchsreihen durchgeführt. Das erhaltene Ergebnis ist in der folgenden Zusammenstellung wiedergegeben:

	Leerwert	75 µg	187,5 µg	375 µg
Farbänderung der Spirale	-	+	++(+)	+++
Löslichkeit des Belags	-	++++	++	+
Orangefärbung	-	+	++(+)	+++
Farbe der organ. Phase	-	+	++	+++

Damit läßt sich zusammenfassend sagen:

Die Stärke des Belags nimmt proportional zur verwendeten Wismutmenge zu. Die vollständige Lösung des Belags nimmt mit seiner Dicke und Dichte ab. Bei der 2-fachen Erfassungsgrenze des Wismuts im Urin löste er sich noch voll-

ständig. Während der Leerwert stets seine gelbgrüne Farbe behält, wächst die Tiefe der orangenen Farbe und Trübung proportional zur verwendeten Wismut-Menge.

Der rote Farbanteil in der organischen Phase nimmt proportional der verwendeten Wismut-Menge zu.

6. Untersuchungen zur Spezifität in Gegenwart von Sb^{+++} -
und As^{+++} -Ionen

Die Versuche wurden mit Urin durchgeführt. Es sollte geprüft werden,

- a) ob der Belag von Arsen und Antimon auf der Kupferspirale eine andere schwarze Farbe hat, als der von Wismut,
- b) ob der Belag dieser zwei Metalle sich im Lösungsgemisch Na-Sulfit - 15 % HNO_3 löst und
- c) ob eine orange bzw. rote Verfärbung nach Zugabe des Chinin-KJ-Reagenz und Methylisobutylketons eintritt.

Um zu einem aussagekräftigen Ergebnis zu kommen, wurden verschiedene Versuchsreihen durchgeführt. Jede wurde, um größere Genauigkeit zu erzielen, 4 mal wiederholt.

1. Versuchsreihe

In dieser wurde geprüft:

	Leer- wert	375 μ g Bi ⁺⁺⁺	375 μ g As ⁺⁺⁺	375 μ g Sb ⁺⁺⁺
Farbe der Spirale	-	tiefschwarz (pechschwarz)	schwarz- bräunlich	schwarz- gräulich
Löslichkeit des Belags	-	+	-	-
Orange-färbung	-	+++	-	-
Orange Farbe d.org. Farbe	-	+++	-	-

Sodann wurde in der

2. Versuchsreihe

geprüft:

	Leer- wert	750 μ g Bi ⁺⁺⁺	750 μ g As ⁺⁺⁺	750 μ g Sb ⁺⁺⁺
Farbe der Spirale	-	tiefschwarz (pechschwarz)	schwarz- bräunlich (purpur- schwarz)	schwarz- gräulich (anthrazit)
Löslichkeit des Belags	-	+	-	-
		schwarze Spänchen	schwarze Spänchen	schwarze Spänchen
Orange-färbung	-	++++	-	-
Orange Farbe d.org. Phase	-	++++	-	-

Danach wurde in der

3. Versuchsreihe

geprüft:

	Leer- wert	1,875mg Bi ⁺⁺⁺	1,875mg As ⁺⁺⁺	1,875mg Sb ⁺⁺⁺
Farbe der Spirale	-	tiefschwarz (pechschwarz)	schwarz- bräunlich (purpur- schwarz)	schwarz- gräulich (anthrazit)
Löslichkeit des Belags	-	+ schwarze Spänchen	- schwarze Spänchen	- schwarze Spänchen
Orange- färbung	-	++++	-	-
Orange Farbe d.org. Phase	-	++++	-	-

Zusammenfassend läßt sich sagen:

Zu a) Der Belag von Wismut hat eine tiefschwarze = pechschwarze Farbe.

Der Belag von Arsen hat eine schwarz-bräunliche = purpurschwarze Farbe. Diese kommt wahrscheinlich daher, daß der Belag weniger gleichmäßig auf der Spirale verteilt ist und die Kupferfarbe durchschimmert.

Der Belag von Antimon hat eine schwarz-gräuliche = anthrazite Farbe.

Zu b) Vom Antimon- und Arsenbelag bröckeln zwar wie beim Wismutbelag Spänchen ab, aber eine Aufhellung der Farbe der Spirale und somit eine Lösung des Belags ist nicht sichtbar.

Zu c) In keinem der Versuche mit Antimon und Arsen tritt nach Zugabe des Chinin-KJ-Reagenz eine orange Farbe auf. Ebenso entsteht keine Farbveränderung nach Methylisobutylketonzugabe.

7. Versuche zur Klärung der Frage, ob bei Anwesenheit von Arsen und Antimon die Abscheidung von Wismut an der Spirale gestört wird

Die Versuche wurden mit Urin durchgeführt. Um eine hinreichende Genauigkeit zu erzielen, wurde jede Versuchsreihe 4 mal wiederholt.

Im einzelnen wurde in der folgenden Weise vorgegangen:
Verschiedene Wismutmengen werden in Gegenwart gleich großer Mengen an As^{+++} - und Sb^{+++} -Ionen geprüft und die Ergebnisse mit denen bei Anwesenheit von Wismut allein verglichen.

1. Versuchsreihe

	Leerwert	112,5 μg Bi^{+++}	112,5 μg Bi^{+++} 112,5 μg As^{+++} 112,5 μg Sb^{+++}	112,5 μg Bi^{+++} 112,5 μg As^{+++} 112,5 μg Sb^{+++}
Farbe der Spirale	-	+++	++++ fleckweise Aussparung	++++ fleckweise Aussparung
Löslichkeit des Belags	-	+++	++(+) einzelne Spänchen	++(+) einzelne Spänchen
Orange-färbung	-	++	++	++
Orange Farbe d.org. Phase	-	+	+	+

Sodann wurde in der

2. Versuchsreihe

geprüft:

Leerwert	187,5 μ g Bi ⁺⁺⁺	187,5 μ g Bi ⁺⁺⁺ 187,5 μ g As ⁺⁺⁺ 187,5 μ g Sb ⁺⁺⁺	187,5 μ g Bi ⁺⁺⁺ 187,5 μ g As ⁺⁺⁺ 187,5 μ g Sb ⁺⁺⁺
----------	---------------------------------	---	---

Farbe der Spirale	-	+++ etwas ungleichmäßig	+++	+++
Löslichkeit des Belags	-	++	++	++
Orange-färbung	-	++(+)	++(+)	++(+)
Orange Farbe d.org. Phase	-	+++	+	+

In der folgenden

3. Versuchsreihe

wurde geprüft:

Leerwert	375 μ g Bi ⁺⁺⁺	375 μ g Bi ⁺⁺⁺ 375 μ g As ⁺⁺⁺ 375 μ g Sb ⁺⁺⁺	375 μ g Bi ⁺⁺⁺ 375 μ g Bi ⁺⁺⁺ 375 μ g Sb ⁺⁺⁺
----------	-------------------------------	---	---

Farbe der Spirale	-	+++	+++ etwas ungleichmäßig	+++ etwas ungleichmäßig
Löslichkeit des Belags	-	+ winzige Spänchen	+ große Späne	+ große Späne
Orange-färbung	-	+++	+	+
Orange Farbe d.org. Phase	-	+++	+	+

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Störung der Abscheidung von Wismut an der Spirale erst in Anwesenheit größerer Mengen von Arsen und Antimon zu beobachten ist.

IV. DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

Die von mir getestete Methode zur Prüfung auf Wismut mit einfachen Mitteln, so wie sie STEWART und STOLMAN (1961) als Reinsch-Test empfehlen, wurde auf Nachweisgrenze und Spezifität geprüft. Es zeigte sich, daß das Verfahren für eine schnelle Diagnosestellung bei Wismut-Vergiftungen bedingt geeignet ist. Die Nachweisgrenze für Wismut im Urin betrug $37,5 \mu\text{g}$, im Stuhl $25 \mu\text{g}$ und im Mageninhalt ebenfalls $37,5 \mu\text{g}$.

Bei Vergiftungen werden in der Literatur Werte von 0,25 - 1,8 mg/l Urin (MICHAUD 1976) und 1,5 mg/l Urin (QUÉREUX 1976) angegeben. Die Nachweisgrenze des geprüften Verfahrens für Urin beträgt bei Einsatz von 20 ml Urin $37,5 \mu\text{g}$, d.h. 2 mg/l Urin. Wie aus der Literatur zu ersehen ist, gibt es durchaus schwere Wismut-Vergiftungen mit Encephalopathien, bei denen die Wismutausscheidung im Urin jedoch niedrigere Werte als 2 mg/l betrug. Deshalb ist es möglich, daß mit dem beschriebenen Verfahren Wismut-Vergiftungen übersehen werden.

Anders steht es mit der Brauchbarkeit des Verfahrens zur Prüfung auf Wismut im Stuhl. Hier betrug die Nachweisgrenze $25 \mu\text{g}/10 \text{ g}$ Stuhl. Da die Patienten aber 5 - 15 g Wismutsalze täglich oft über Jahre einnehmen, kann man annehmen, daß die Wismut-Konzentration im Stuhl sehr

hoch ist und daß die Nachweisgrenze des beschriebenen Verfahrens durchaus ausreicht, um eine Wismut-Vergiftung nachzuweisen.

Entsprechendes gilt für die Prüfung auf Wismut im Mageninhalt. Hier betrug die Nachweisgrenze des Verfahrens 37,5 µg in 20 ml Mageninhalt. Bei der hohen täglich aufgenommenen Dosis ist auch hier damit zu rechnen, daß eine Wismutaufnahme mit dem beschriebenen Verfahren nachgewiesen werden kann.

Das Verfahren ist im großen und ganzen spezifisch. As^{+++} - und Sb^{+++} -Ionen stören die Reaktion erst in höheren Konzentrationen. Insgesamt handelt es sich um ein wertvolles Verfahren, das trotz Einfachheit in kleinen Krankenhauslaboratorien durchgeführt werden kann, wenn eine Wismut-Vergiftung zur Diskussion steht.

Allerdings muß immer daran gedacht werden, daß die Prüfung von Urin allein nicht ausreicht, um eine Wismut-Vergiftung auszuschließen.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. BEATTIE, J.W.:
Nephrotic syndrome following sodium bismuth
tartrate therapy in rheumatoid arthritis.
Annals Rheumatic Diseases 12, 144 (1953)
2. BERTAUD, M., P. MANGIN:
Aspects psychiatriques de l'encéphalopathie par
les sels de bismuth.
Ann. Méd. Psychol. 1, 712 (1976)
3. BESLE, A.:
Myoclonic encéphalopathy due to bismuth poisoning.
Ann. Méd. Psychol. 1, 493 (1975)
4. BOYETTE, D.P.:
Bismuth nephrosis with anuria in infant.
J. Ped. 28, 493 (1946)
5. CONSO, F., R. BOURDON, M. GAULTIER:
Bismuth sanguin et urinaire après traitement bref
par différents sels "insolubles" de bismuth.
Europ. J. Toxicol. 8, 137 (1975)
6. FERGUSON, W.D., W.W. SCOTT:
Standard Methods of Chemical Analyst.
Zit.: Lange B., Kolorimetrische Analysen.
6. Auflage
Verlag Chemie, Weinheim (1970)

7. GOULLÉ, J.P., A. HUSSON, F. PELLERIN, F. RAPOPORT:
Encéphalopathies au bismuth.
Observations cliniques et résultats d'une méthode
de détection du toxique dans les liquides biolo-
giques.
Thérapie 31, 711 (1976)
8. GRANDJEAN, E.M.:
Myoclonic encéphalopathy due to bismuth salts.
Schweiz. med. Wschr. 106, 1006 (1976)
9. HARTL, K.:
Karaya Bismuth bei Darmerkrankungen.
Therapiewoche 27, 379 (1977)
10. IPPEN, H.:
Index Pharmacorum.
Thieme Verlag, Stuttgart (1968)
11. JANDER, G., E. BLASIUS:
Lehrbuch der analytischen und präparativen
anorganischen Chemie.
8. Auflage
Hirzel Verlag, Stuttgart (1969)
12. KAYE, S.:
Handbook of Emergency Toxicology.
Second Edition
Charles Thomas, Springfield-Illinois U.S.A. (1961)
13. KÖSTER, A., A. PFLUGMACHER:
Qualitative Schnellanalyse der Kationen und Anionen.
5. Auflage
Springer Verlag, Berlin (1969)

14. LANGE, B.:
Kolorimetrische Analysen.
6. Auflage
Verlag Chemie, Weinheim (1970)
15. LOUTRE, J.:
Bismuth encéphalopathy.
Revue neurologique 131, 883 Paris 1975
16. MICHAUD, P.A., F. REGLI:
Encéphalopathie au cours des traitements oraux
par les sels de bismuth.
Schweiz. med. Wschr. 106, 550 (1976)
17. MOESCHLIN, S.:
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)
18. QUÉREUX, C., J. MORICE, G. LEVEL, H. EZES, P. WAHL:
L' encéphalopathie bismuthique chez la femme
enceinte. A propos d'une observation.
J. Gyn. Obstr. Biol. Repr. 5, 97 (1976)
19. RASMUSSEN, H.B., K.A. JACKEROTT, S.A. SHOU:
Bestemmelse af Vismut i Urin.
Dansk. Tidskr. Farm. 1, 391 (1927)
20. ROONEY, R.C.:
Détermination of bismuth in blood and urine.
Analyst 101, 749 (1976)
21. STEWART, C.P., A. STOLMAN:
Toxicology (Mechanisms and Analytical Methods).
Volume II
Academic Press, New York und London (1961)

22. THOMAS, D.W., T.F. HARTLEY, P. COYLE, S. SOBECKI:
Clinical and Laboratory Investigations of the
Metabolism of Bismuth containing pharmaceuti-
cals by man and dogs.
In: S.S. Brown (ed): Clinical Chemistry and
Chemical Toxicology of Metals.
Elsevier, North-Holland (1977)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und für die Übernahme des Korreferates meinen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, die zahlreichen guten Ratschläge und ihr stets freundliches Entgegenkommen.

Lebenslauf

Am 8.9.1954 wurde ich als Tochter des Landwirts Josef Rief und seiner Ehefrau Theresia, geb. Konle in Ellwangen/Jagst geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich in Ellwangen-Röhlingen die Volksschule und anschließend daran die private Mädchenrealschule St. Gertrudis in Ellwangen. 1970 bestand ich die Mittlere Reifeprüfung und besuchte dann bis zum Abitur 1973 das dortige Peuytinger Gymnasium.

Im Sommersemester 1974 begann ich das Medizin-Studium an der Friedrich Alexander-Universität in Erlangen, wo ich 1976 das Physikum, ein Jahr später das erste Staatsexamen und zwei Jahre später das zweite Staatsexamen ablegte. Am 10.4.1980 bestand ich in Erlangen den schriftlichen und am 28.4.1980 den mündlichen Teil des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung.

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197